

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. März 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/16092 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 253/30, 255/19

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08397

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. August 2000 (29.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
99117033.3 30. August 1999 (30.08.1999) EP
60/185,372 28. Februar 2000 (28.02.2000) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): LONZA AG [CH/CH]; Münchensteinerstrasse 38,
CH-4052 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HANSELMANN, Paul
[CH/CH]; Holzachra 25, CH-3902 Brig-Glis (CH). HILD-
BRAND, Stefan [CH/CH]; Bärenstrasse 8a, CH-3930 Visp
(CH).

(74) Gemeinsamer Vertreter: LONZA AG; Münchensteiner-
strasse 38, CH-4052 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

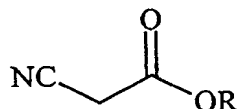
Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

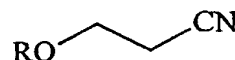
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CYANOACETIC ACID ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CYANESSIGSÄUREESTERN



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing cyanoacetic acid esters of general formula (I), wherein R represents an optionally substituted linear or branched C₁₋₈ alkyl group or an aryl C₁₋₄ alkyl group. According to said method, an alkoxy propionitrile of general formula (II), wherein R is defined as above, is oxidised to form the desired product in the presence of a catalyst, based on lead or on one of the transition metals, using oxygen or an oxygen-forming reagent.

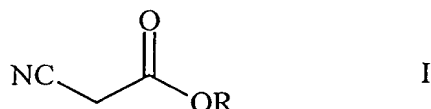
(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von Cyanessigsäureestern der allgemeinen Formel (I), worin R eine gegebenenfalls substituierte lineare oder verzweigte C₁₋₈-Alkylgruppe oder eine Aryl-C₁₋₄-alkylgruppe bedeutet, wobei ein Alkoxypropionitril der allgemeinen Formel (II), worin R die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines Katalysators auf der Basis von Blei oder einem der Übergangsmetalle mit Sauerstoff oder einem Sauerstoff bildenden Reagens zum gewünschten Produkt oxidiert wird.

WO 01/16092 A1

Verfahren zur Herstellung von Cyanessigsäureestern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cyanessigsäureestern der allgemeinen Formel

5



ausgehend von einem Alkoxypropionitril.

Der Rest R bedeutet hier und im folgenden eine gegebenenfalls substituierte lineare oder ver-
10 zweigte C₁₋₈-Alkylgruppe oder eine Aryl-C₁₋₄-alkylgruppe. Unsubstituierte C₁₋₈-Alkylgruppen
sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, *tert*-Butyl, Butyl, Pentyl,
Hexyl, 2-Ethylbutyl, Heptyl, Octyl oder 2-Ethylhexyl. Als substituierte C₁₋₈-Alkylgruppe kann
beispielsweise 2-Ethoxyethyl oder 2-Methoxyethyl verwendet werden. Aryl-C₁₋₄-alkylgruppen
sind beispielsweise Benzyl, 1-Phenylethyl und 2-Phenylethyl.

15

Cyanessigsäureester der allgemeinen Formel I sind wichtige Ausgangsmaterialien für die
Synthese von organischen Verbindungen, beispielsweise von pharmazeutischen Wirkstoffen.

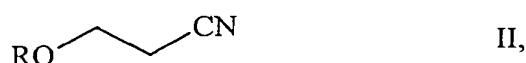
Bekannt ist die elektrochemische Oxidation von Alkyl-β-cyanethylethern (Alkoxypropio-
20 nitrilen) mit Platin oder Bleioxid als Anode in wässriger Schwefelsäure (B. Wermeckes, F.
Beck, *Electrochim. Acta* **1985**, 30, 1491). Dabei werden als Hauptprodukte nicht die hier
gewünschten Ester, sondern Cyanessigsäure und die der Alkylgruppe entsprechende Carbon-
säure wie z. B. Ameisensäure oder Essigsäure erhalten.

25 WO 92/01296 beschreibt die Oxidation von partiell oxidierten Propionitrilen (beispielsweise
Cyanacetaldehyd oder dessen Acetale) mit Sauerstoff und anderen Oxidationsmitteln in
Gegenwart von Katalysatoren wie Eisenchlorid oder Palladiumchlorid, wobei ebenfalls
zunächst Cyanessigsäure gebildet wird, die dann durch säurekatalysierte Veresterung mit dem
entsprechenden Alkohol in einen Cyanessigsäureester übergeführt werden kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur Herstellung von Cyanessigsäureestern zur Verfügung zu stellen, bei dem die gewünschten Cyanessigsäureester direkt gebildet werden.

- 5 Diese Aufgabe wird mit dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 gelöst.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bei der Oxidation von Alkoxypropionitrilen der allgemeinen Formel



10

worin R die oben genannte Bedeutung hat, mit Sauerstoff oder einem Sauerstoff bildenden Reagens in Gegenwart eines Katalysators auf der Basis von Blei oder einem der Übergangsmetalle, die Cyanessigsäureester der allgemeinen Formel I direkt gebildet werden.

15

Je nach der Bedeutung von R und dem herzustellenden Ester können als Edukte beispielsweise 3-Methoxypropionitril, 3-Ethoxypropionitril, 3-Propoxypropionitril, 3-Butoxypropionitril oder 3-Benzoyloxypropionitril eingesetzt werden. Diese Edukte sind entweder käufliche Verbindungen, oder können nach bekannten Verfahren (s. z. B.: B. Wermeckes, F. Beck, *Electrochim. Acta* **1985**, 30, 1491) hergestellt werden, beispielsweise durch Addition des entsprechenden Alkohols an Acrylnitril.

20

Als Sauerstoff bildendes Reagens kann beispielsweise Wasserstoffperoxid verwendet werden.

25

Als Übergangsmetalle werden im folgenden insbesondere die Metalle Platin, Palladium, Ruthenium, Rhodium, Rhenium, Scandium, Titan, Vanadium, Chrom, Mangan, Eisen, Cobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Zirkonium, Niob, Molybdän, Osmium, Silber, Cadmium, Tantal, Wolfram oder Quecksilber verstanden.

30

Vorzugsweise wird für die als Katalysator für die Oxidation eine Cobaltverbindung wie beispielsweise Cobalt(II)acetat-Tetrahydrat oder Cobaltacetylacetonat eingesetzt.

Besonders bevorzugt ist Cobalt(II)acetat-Tetrahydrat.

Der Übergangsmetallkatalysator wird vorzugsweise in einer Menge von 0,01 bis 10 mol%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,01 bis 3 mol% eingesetzt.

- 5 Vorteilhaft wird die Oxidation bei einer Temperatur von 50 bis 250 °C, vorzugsweise bei einer Temperatur von 100 bis 200 °C durchgeführt.

Üblicherweise wird die Oxidation unter Druck durchgeführt, beispielsweise bei 5 bis 15 bar.

- 10 Die Oxidation wird entweder ohne Lösungsmittel oder in einem anorganischen oder organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als organisches Lösungsmittel kann beispielsweise Acetonitril, Essigsäure, Toluol, Ethylacetat, Aceton, Tetrahydrofuran oder ein Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Butanol eingesetzt werden. Als anorganisches Lösungsmittel kann beispielsweise Wasser verwendet werden. Vorzugsweise wird ein organisches Lösungs-
15 mittel wie Acetonitril eingesetzt.

Vorteilhaft wird die Oxidation in Gegenwart eines Radikalbildners wie beispielsweise *N*-Hydroxyphthalimid, *N*-Hydroxysuccinimid oder *N*-Hydroxymaleinimid durchgeführt.

- 20 Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens, ohne dass darin eine Einschränkung zu sehen ist.

Beispiel 1

25 **Cyanessigsäuremethylester**

- 1.1 Auf eine Lösung von 3,0 g (0,035 mol) 3-Methoxypropionitril, 0,5 g (3,0 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid (NHPI) und 57 mg (0,23 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 50 ml Essigsäure wurden 9 bar O_2 in einem Autoklaven aufgepresst. Das Gemisch wurde an-
30 schliessend 5 h bei 150 °C gerührt. Der Autoklav wurde entspannt und das Reaktionsgemisch gaschromatographisch analysiert. Die Bestimmung der Edukt/Produkt-Verhältnisse erfolgte durch Vergleich der jeweiligen Peakflächen. Als Gerät diente ein HP 5890 Gaschromatograph mit WLD-Detektor und Permabond® Carbowax-Säule.

Gefunden wurde ein Verhältnis 3-Methoxypropionitril/Cyanessigsäuremethylester von 11:1.

1.2 Auf eine Lösung von 3,0 g (0,035 mol) 3-Methoxypropionitril, 1,0 g (6,13 mmol) NHPI und 112 mg (0,45 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 30 g Acetonitril wurden 9 bar O_2 aufgespresst. Das Gemisch wurde 7 h bei 190°C gerührt. Der Autoklav wurde entspannt und das Reaktionsgemisch gaschromatographisch entsprechend Beispiel 1.1 analysiert. Gefunden wurde ein Verhältnis 3-Methoxypropionitril/Cyanessigsäuremethylester von 2:1. Die Reaktion wurde anschliessend aufgearbeitet: Acetonitril wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser (50 ml) gewaschen, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt. Die vollständige Abtrennung des Edukts gelang nicht.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,81 (s, 3H); 3,5 (s, 2H).

1.3 Auf eine Lösung von 1,0 g (6,13 mmol) NHPI und 100 mg (0,40 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 20,0 g (0,23 mol) 3-Methoxypropionitril wurden 9 bar O_2 aufgespresst. Das Gemisch wurde 3 h bei 130 °C gerührt und anschliessend der Autoklav entspannt. Gemäss GC entsprechend zu Beispiel 1.1 wurde ein Verhältnis von 9:1 (Edukt/Cyanessigsäuremethylester) erhalten.

1.4 Auf eine Lösung von 6,0 g (0,07 mol) 3-Methoxypropionitril, 2,5 g (0,015 mol) NHPI und 0,5 g (2 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 30 g Acetonitril wurden 9 bar O_2 aufgespresst. Das Gemisch wurde 5,5 h bei 180 °C gerührt. Der Autoklav wurde entspannt und das Reaktionsgemisch gaschromatographisch entsprechend zu Beispiel 1.1 analysiert. Es wurde ein Verhältnis Edukt/Cyanessigsäuremethylester von 5:1 gefunden.

Beispiel 2

Cyanessigsäureethylester

Auf eine Lösung von 3,0 g (0,030 mol) 3-Ethoxypropionitril, 1,0 g (6,13 mmol) NHPI und 116 mg (0,47 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 30 g Acetonitril wurden 9 bar O_2 aufgespresst. Das Gemisch wurde 7 h bei 190 °C gerührt. Der Autoklav wurde entspannt und das Reaktions-

gemisch gaschromatographisch entsprechend Beispiel 1.1 analysiert. Es wurde ein Verhältnis Edukt/Cyanessigsäureethylester von von 3:1 gefunden.

Die Ergebnisse der vorstehenden Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

5

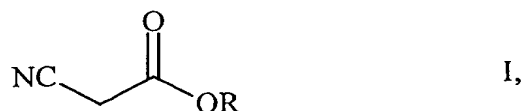
Tabelle 1:

Beispiel	R =	Kat. [mol-%]	NHPI [mol-%]	Lsm.	9 [°C]/t [h]	Edukt/Produkt
1.1	Me	0,65	8,6	Essigsäure	150 / 5	11:1
1.2	Me	1,3	17,5	Acetonitril	190 / 7	2:1
1.3	Me	0,17	2,6	—	130 / 3	9:1
1.4	Me	2,9	21,8	Acetonitril	180 / 5,5	5:1
2	Et	1,5	20,3	Acetonitril	190 / 7	3:1

Abkürzungen: Me = Methyl, Et = Ethyl, Kat. = Katalysator, NHPI = *N*-Hydroxyphthalimid, Lsm. = Lösungsmittel

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Cyanessigsäureestern der allgemeinen Formel



worin R eine gegebenenfalls substituierte lineare oder verzweigte C₁₋₈-Alkylgruppe oder eine Aryl-C₁₋₄-alkylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein Alkoxypropionitril der allgemeinen Formel



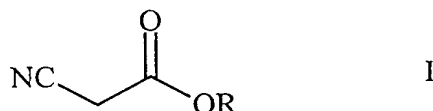
worin R die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines Katalysators auf Basis von Blei oder einem der Übergangsmetalle mit Sauerstoff oder einem Sauerstoff bildenden Reagens zum gewünschten Produkt oxidiert wird.

- 15
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Übergangsmetallkatalysator eine Cobaltverbindung eingesetzt wird.
- 20
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Cobaltverbindung Cobalt(II)acetat-tetrahydrat eingesetzt wird.
- 25
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Übergangsmetallkatalysator in einer Menge von 0,01 bis 10 mol %, bezogen auf das Alkoxypropionitril (II), eingesetzt wird.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einer Temperatur von 50 bis 250 °C durchgeführt wird.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt wird.

Verfahren zur Herstellung von Cyanessigsäureestern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cyanessigsäureestern der allgemeinen Formel



ausgehend von einem Alkoxypropionitril.

Der Rest R bedeutet hier und im folgenden eine gegebenenfalls substituierte lineare oder ver-
10 zweigte C₁₋₈-Alkylgruppe oder eine Aryl-C₁₋₄-alkylgruppe. Unsubstituierte C₁₋₈-Alkylgruppen
sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, *tert*-Butyl, Butyl, Pentyl,
Hexyl, 2-Ethylbutyl, Heptyl, Octyl oder 2-Ethylhexyl. Als substituierte C₁₋₈-Alkylgruppe kann
beispielsweise 2-Ethoxyethyl oder 2-Methoxyethyl verwendet werden. Aryl-C₁₋₄-alkylgruppen
sind beispielsweise Benzyl, 1-Phenylethyl und 2-Phenylethyl.

15

Cyanessigsäureester der allgemeinen Formel I sind wichtige Ausgangsmaterialien für die
Synthese von organischen Verbindungen, beispielsweise von pharmazeutischen Wirkstoffen.

20

Bekannt ist die elektrochemische Oxidation von Alkyl-β-cyanethylethern (Alkoxypropio-
nitrilen) mit Platin oder Bleioxid als Anode in wässriger Schwefelsäure (B. Wermeckes, F.
Beck, *Electrochim. Acta* **1985**, 30, 1491). Dabei werden als Hauptprodukte nicht die hier
gewünschten Ester, sondern Cyanessigsäure und die der Alkylgruppe entsprechende Carbon-
säure wie z. B. Ameisensäure oder Essigsäure erhalten.

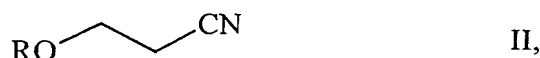
25

WO 92/01296 beschreibt die Oxidation von partiell oxidierten Propionitrilen (beispielsweise
Cyanacetaldehyd oder dessen Acetale) mit Sauerstoff und anderen Oxidationsmitteln in
Gegenwart von Katalysatoren wie Eisenchlorid oder Palladiumchlorid, wobei ebenfalls
zunächst Cyanessigsäure gebildet wird, die dann durch säurekatalysierte Veresterung mit dem
entsprechenden Alkohol in einen Cyanessigsäureester übergeführt werden kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur Herstellung von Cyanessigsäureestern zur Verfügung zu stellen, bei dem die gewünschten Cyanessigsäureester direkt gebildet werden.

- 5 Diese Aufgabe wird mit dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 gelöst.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bei der Oxidation von Alkoxypropionitrilen der allgemeinen Formel



worin R die oben genannte Bedeutung hat, mit Sauerstoff oder einem Sauerstoff bildenden Reagens in Gegenwart eines Katalysators auf der Basis von Blei oder einem der Übergangsmetalle, die Cyanessigsäureester der allgemeinen Formel I direkt gebildet werden.

15

Je nach der Bedeutung von R und dem herzustellenden Ester können als Edukte beispielsweise 3-Methoxypropionitril, 3-Ethoxypropionitril, 3-Propoxypropionitril, 3-Butoxypropionitril oder 3-Benzoyloxypropionitril eingesetzt werden. Diese Edukte sind entweder käufliche Verbindungen, oder können nach bekannten Verfahren (s. z. B.: B. Wermeckes, F. Beck, 20 *Electrochim. Acta* **1985**, 30, 1491) hergestellt werden, beispielsweise durch Addition des entsprechenden Alkohols an Acrylnitril.

Als Sauerstoff bildendes Reagens kann beispielsweise Wasserstoffperoxid verwendet werden.

- 25 Als Übergangsmetalle werden im folgenden insbesondere die Metalle Platin, Palladium, Ruthenium, Rhodium, Rhenium, Scandium, Titan, Vanadium, Chrom, Mangan, Eisen, Cobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Zirkonium, Niob, Molybdän, Osmium, Silber, Cadmium, Tantal, Wolfram oder Quecksilber verstanden.

- 30 Vorzugsweise wird für die als Katalysator für die Oxidation eine Cobaltverbindung wie beispielsweise Cobalt(II)acetat-Tetrahydrat oder Cobaltacetylacetonat eingesetzt.

Besonders bevorzugt ist Cobalt(II)acetat-Tetrahydrat.

Der Übergangsmetallkatalysator wird vorzugsweise in einer Menge von 0,01 bis 10 mol%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,01 bis 3 mol% eingesetzt.

- 5 Vorteilhaft wird die Oxidation bei einer Temperatur von 50 bis 250 °C, vorzugsweise bei einer Temperatur von 100 bis 200 °C durchgeführt.

Üblicherweise wird die Oxidation unter Druck durchgeführt, beispielsweise bei 5 bis 15 bar.

- 10 Die Oxidation wird entweder ohne Lösungsmittel oder in einem anorganischen oder organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als organisches Lösungsmittel kann beispielsweise Acetonitril, Essigsäure, Toluol, Ethylacetat, Aceton, Tetrahydrofuran oder ein Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Butanol eingesetzt werden. Als anorganisches Lösungsmittel kann beispielsweise Wasser verwendet werden. Vorzugsweise wird ein organisches Lösungs-
15 mittel wie Acetonitril eingesetzt.

Vorteilhaft wird die Oxidation in Gegenwart eines Radikalbildners wie beispielsweise *N*-Hydroxyphthalimid, *N*-Hydroxysuccinimid oder *N*-Hydroxymaleinimid durchgeführt.

- 20 Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens, ohne dass darin eine Einschränkung zu sehen ist.

Beispiel 1

25 **Cyanessigsäuremethylester**

- 30 1.1 Auf eine Lösung von 3,0 g (0,035 mol) 3-Methoxypropionitril, 0,5 g (3,0 mmol) *N*-Hydroxyphthalimid (NHPI) und 57 mg (0,23 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 50 ml Essigsäure wurden 9 bar O_2 in einem Autoklaven aufgepresst. Das Gemisch wurde anschliessend 5 h bei 150 °C gerührt. Der Autoklav wurde entspannt und das Reaktionsgemisch gaschromatographisch analysiert. Die Bestimmung der Edukt/Produkt-Verhältnisse erfolgte durch Vergleich der jeweiligen Peakflächen. Als Gerät diente ein HP 5890 Gaschromatograph mit WLD-Detektor und Permabond® Carbowax-Säule.

Gefunden wurde ein Verhältnis 3-Methoxypropionitril/Cyanessigsäuremethylester von 11:1.

1.2 Auf eine Lösung von 3,0 g (0,035 mol) 3-Methoxypropionitril, 1,0 g (6,13 mmol) NHPI und 112 mg (0,45 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 30 g Acetonitril wurden 9 bar O_2 aufgepresst. Das Gemisch wurde 7 h bei 190°C gerührt. Der Autoklav wurde entspannt und das Reaktionsgemisch gaschromatographisch entsprechend Beispiel 1.1 analysiert. Gefunden wurde ein Verhältnis 3-Methoxypropionitril/Cyanessigsäuremethylester von 2:1. Die Reaktion wurde anschliessend aufgearbeitet: Acetonitril wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser (50 ml) gewaschen, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Hexan/Essigsäureethylester 3:1) gereinigt. Die vollständige Abtrennung des Edukts gelang nicht.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,81 (s, 3H); 3,5 (s, 2H).

1.3 Auf eine Lösung von 1,0 g (6,13 mmol) NHPI und 100 mg (0,40 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 20,0 g (0,23 mol) 3-Methoxypropionitril wurden 9 bar O_2 aufgepresst. Das Gemisch wurde 3 h bei 130 °C gerührt und anschliessend der Autoklav entspannt. Gemäss GC entsprechend zu Beispiel 1.1 wurde ein Verhältnis von 9:1 (Edukt/Cyanessigsäuremethylester) erhalten.

1.4 Auf eine Lösung von 6,0 g (0,07 mol) 3-Methoxypropionitril, 2,5 g (0,015 mol) NHPI und 0,5 g (2 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 30 g Acetonitril wurden 9 bar O_2 aufgepresst. Das Gemisch wurde 5,5 h bei 180 °C gerührt. Der Autoklav wurde entspannt und das Reaktionsgemisch gaschromatographisch entsprechend zu Beispiel 1.1 analysiert. Es wurde ein Verhältnis Edukt/Cyanessigsäuremethylester von 5:1 gefunden.

Beispiel 2

Cyanessigsäureethylester

Auf eine Lösung von 3,0 g (0,030 mol) 3-Ethoxypropionitril, 1,0 g (6,13 mmol) NHPI und 116 mg (0,47 mmol) $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 30 g Acetonitril wurden 9 bar O_2 aufgepresst. Das Gemisch wurde 7 h bei 190 °C gerührt. Der Autoklav wurde entspannt und das Reaktions-

gemisch gaschromatographisch entsprechend Beispiel 1.1 analysiert. Es wurde ein Verhältnis Edukt/Cyansigsäureethylester von von 3:1 gefunden.

Die Ergebnisse der vorstehenden Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1:

Beispiel	R =	Kat. [mol-%]	NHPI [mol-%]	Lsm.	9 [°C]/t [h]	Edukt/Produkt
1.1	Me	0,65	8,6	Essigsäure	150 / 5	11:1
1.2	Me	1,3	17,5	Acetonitril	190 / 7	2:1
1.3	Me	0,17	2,6	—	130 / 3	9:1
1.4	Me	2,9	21,8	Acetonitril	180 / 5,5	5:1
2	Et	1,5	20,3	Acetonitril	190 / 7	3:1

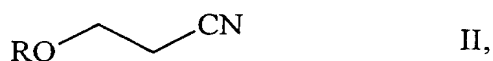
Abkürzungen: Me = Methyl, Et = Ethyl, Kat. = Katalysator, NHPI = *N*-Hydroxyphthalimid, Lsm. = Lösungsmittel

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Cyanessigsäureestern der allgemeinen Formel



worin R eine gegebenenfalls substituierte lineare oder verzweigte C₁₋₈-Alkylgruppe oder eine Aryl-C₁₋₄-alkylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein Alkoxypropionitril der allgemeinen Formel



worin R die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines Katalysators auf Basis von Blei oder einem der Übergangsmetalle mit Sauerstoff oder einem Sauerstoff bildenden Reagens zum gewünschten Produkt oxidiert wird.

- 15
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Übergangsmetallkatalysator eine Cobaltverbindung eingesetzt wird.
- 20
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Cobaltverbindung Cobalt(II)acetat-tetrahydrat eingesetzt wird.
- 25
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Übergangsmetallkatalysator in einer Menge von 0,01 bis 10 mol %, bezogen auf das Alkoxypropionitril (II), eingesetzt wird.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einer Temperatur von 50 bis 250 °C durchgeführt wird.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt wird.



1

6

7

8

9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C253/30 C07C255/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WERMECKES, B. ET AL: "Anodic oxidation of beta.-cyanoethyl ethers" ELECTROCHIM. ACTA, vol. 30, no. 11, 1985, pages 1491-1500, XP000978657 cited in the application page 3774 page 3778; figure 1 ---	1
A	WERMECKES, BERND ET AL: "Anodic oxidation of 2-cyanoethanol to cyanoacetic acid" CHEM. BER. (1985), 118(9), 3771-80 , 1985, XP000979123 page 1492 page 1494 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2001

Date of mailing of the international search report

13/02/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08397

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 12962 A (CATALYTCCA INC) 6 August 1992 (1992-08-06) page 1 -page 7 ---	1
A	US 4 438 041 A (MATSUI KANENOBU ET AL) 20 March 1984 (1984-03-20) column 4; claim 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08397

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9212962 A	06-08-1992	AU 1255492 A EP 0568621 A JP 6507154 T	27-08-1992 10-11-1993 11-08-1994
US 4438041 A	20-03-1984	JP 57203053 A DE 3221003 A GB 2099822 A, B	13-12-1982 23-12-1982 15-12-1982



-

1

,

2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte: Nacionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08397

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C253/30 C07C255/19

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WERMECKES, B. ET AL: "Anodic oxidation of beta.-cyanoethyl ethers" ELECTROCHIM. ACTA, Bd. 30, Nr. 11, 1985, Seiten 1491-1500, XP000978657 in der Anmeldung erwähnt Seite 3774 Seite 3778; Abbildung 1	1
A	WERMECKES, BERND ET AL: "Anodic oxidation of 2-cyanoethanol to cyanoacetic acid" CHEM. BER. (1985), 118(9), 3771-80, 1985, XP000979123 Seite 1492 Seite 1494	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, K

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08397

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 12962 A (CATALYTCCA INC) 6. August 1992 (1992-08-06) Seite 1 -Seite 7 ---	1
A	US 4 438 041 A (MATSUI KANENOBU ET AL) 20. März 1984 (1984-03-20) Spalte 4; Anspruch 1 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08397

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9212962 A	06-08-1992	AU 1255492 A EP 0568621 A JP 6507154 T	27-08-1992 10-11-1993 11-08-1994
US 4438041 A	20-03-1984	JP 57203053 A DE 3221003 A GB 2099822 A, B	13-12-1982 23-12-1982 15-12-1982



1
2
3

4
5
6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. —
PCT/EP 00/08397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C253/30 C07C255/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WERMECKES, B. ET AL: "Anodic oxidation of .beta.-cyanoethyl ethers" ELECTROCHIM. ACTA, vol. 30, no. 11, 1985, pages 1491-1500, XP000978657 cited in the application page 3774 page 3778; figure 1	1
A	WERMECKES, BERND ET AL: "Anodic oxidation of 2-cyanoethanol to cyanoacetic acid" CHEM. BER. (1985), 118(9), 3771-80 , 1985, XP000979123 page 1492 page 1494	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2001

Date of mailing of the international search report

13/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/08397

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 12962 A (CATALYTCCA INC) 6 August 1992 (1992-08-06) page 1 -page 7 -----	1
A	US 4 438 041 A (MATSUI KANENOBU ET AL) 20 March 1984 (1984-03-20) column 4; claim 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08397

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9212962 A	06-08-1992	AU 1255492 A EP 0568621 A JP 6507154 T	27-08-1992 10-11-1993 11-08-1994
US 4438041 A	20-03-1984	JP 57203053 A DE 3221003 A GB 2099822 A, B	13-12-1982 23-12-1982 15-12-1982

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte: nales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08397

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C253/30 C07C255/19

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WERMECKES, B. ET AL: "Anodic oxidation of beta.-cyanoethyl ethers" ELECTROCHIM. ACTA, Bd. 30, Nr. 11, 1985, Seiten 1491-1500, XP000978657 in der Anmeldung erwähnt Seite 3774 Seite 3778; Abbildung 1	1
A	WERMECKES, BERND ET AL: "Anodic oxidation of 2-cyanoethanol to cyanoacetic acid" CHEM. BER. (1985), 118(9), 3771-80, 1985, XP000979123 Seite 1492 Seite 1494	1

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- * A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- * T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- * X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- * Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, K